



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 41 37 544 A 1

⑯ Int. Cl. 5:
A 61 K 33/40
A 61 K 33/20
A 61 K 7/16

DE 41 37 544 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 41 37 544.0
⑯ Anmeldetag: 12. 11. 91
⑯ Offenlegungstag: 13. 5. 93

⑯ Anmelder:
Hepper, Martin, 6701 Niederkirchen, DE; Kaiser, Roland, Dr., 6751 Stelzenberg, DE; Kramer, Axel, Prof. Dr.med.habil., O-2200 Greifswald, DE

⑯ Vertreter:
Harwardt, G., Dipl.-Ing.; Neumann, E., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte; Jörg, C., Rechtsanw., 5200 Siegburg

⑯ Erfinder:
Kramer, Axel, Prof. Dr., O-2200 Greifswald, DE

⑯ Antimikrobielle Wirkstoffkombination auf der Basis von Sauerstoff abspaltenden Verbindungen

⑯ Die Erfindung betrifft eine antimikrobielle Wirkstoffkombination auf der Basis sauerstoffabspaltenden Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunde in und am tierischen und menschlichen Organismus. Die Aufgabe besteht darin, antimikrobielle Wirkstoffkombinationen auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen zu schaffen, die eine erhöhte antimikrobielle Wirksamkeit und ein breiteres Wirkungsspektrum bei zugleich verbesserter Verträglichkeit mit Haut und Schleimhaut aufweisen und die ein insgesamt günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis besitzen. Die erfindungsgemäße Kombination auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen enthält:

- chlorabspaltende Verbindungen,
- quarternäre Ammoniumverbindungen,
- kationenaktive, oberflächenaktive Wirkstoffe,
- Taurolidin oder Aluminiumchloridcarbamid,
- aliphatische Carbonsäuren oder ihre Salze,
- Harnstoff, Allantoin, Panthenol oder Milchsäure als Einzelstoffe oder Mehrstoffgemische.

Die Kombination weist bezüglich ihrer antibakteriellen Wirksamkeit einen synergistischen Effekt auf. Sie besitzt ein breites Wirkungsspektrum und ist sehr gut verträglich.

DE 41 37 544 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine antimikrobielle Wirkstoffkombination auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunde.

Nach wie vor besteht ein Bedarf an neuen antimikrobiellen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen mit günstiger Nutzen-Risiko-Relation. Als Kombinationspartner kommen in erster Linie Wirkstoffe mit gesicherter antimikrobieller Effektivität in Frage, von denen keine gesundheitliche Gefährdung bekannt ist. Dies trifft zum Beispiel für Wasserstoffperoxid und weitere sauerstoffabspaltende Verbindungen zu. Für die Desinfektion hat sich Wasserstoffperoxid auf Grund seiner zu geringen Wirksamkeit bei alleiniger Anwendung nicht durchgesetzt (Kramer, A.; Hetmanck, R.; Weuffen, W.; Ludewig, R.; Wagner, R.; Jülich, W.-D.; Jahr, H.; Manigk, W.; Berling, H.; Pohl, U.; Adrian, V.; Hübner, G.; Paetzelt, H.; (1987): Wasserstoffperoxid. In: Kramer, A. Weuffen, W. Krasilnikow, A.P.; Gröschel, D.; Bulka, E.; Rehn, D. (Herausgeber): Antibakterielle, antifungicelle und antivirale Antiseptik — ausgewählte Wirkstoffe (Handbuch der Antiseptik Band II/3, Volk und Gesundheit, Berlin, S. 447 — 481). Hinzu kommt, daß bei einem Wirkstoffgehalt oberhalb etwa 1,5% Wasserstoffperoxid mit einer weißen Verfärbung der Haut zu rechnen ist. Daher hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Wirksamkeit von Peroxiden zu erhöhen. Bekannt ist das für Kombinationen von Wasserstoffperoxid im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 5% mit Tensiden im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 1%, die aufgrund ihrer Wirksamkeit sogar zur aseptischen Bereitung eingesetzt werden. Ebenso ist die Wirkungsverstärkung von Wasserstoffperoxid durch Alkohole, Chlorhexidin, bestimmte Säuren (Ameisen-, Phosphor-, Benzoesäure) sowie durch physikalische Faktoren (UV-Bestrahlung, Ultraschall, relative Luftfeuchte) bekannt. (Handbuch der Antiseptik Band II/3, Volk und Gesundheit, Berlin, S. 447 — 481). Diese Wirkungsverstärkung ist jedoch mehr additiv als synergistisch.

Als weitere sauerstoffabspaltende Verbindungen werden Peroxidbildner wie Kaliumperoxomono- bzw. -disulfat, Natriumperborat und Carbamidperhydrat zur Desinfektion bzw. Antiseptik angewendet. Nur zur Desinfektion werden Percarbonsäuren wie Peressigsäure und Perameisensäure bzw. Percarbonsäurebildner wie Monoperoxyphthalathexahydrat angewendet.

Weitere Wirkstoffe mit gesicherter antimikrobieller Effektivität, von denen keine gesundheitliche Gefährdung bekannt ist, sind Natriumhypochlorit und Chloramine, quarternäre Ammoniumverbindungen wie Benzalkoniumchlorid und Cetrimid, Octenidin, Taurolidin oder Aluminiumchloridcarbamid. Diese genannten antimikrobiellen Wirkstoffe werden, einzeln eingesetzt, in relativ hohen Konzentrationen, bezogen auf ihre Wirksamkeit, angewendet.

Die auch als Invertseifen bezeichneten quarternären Ammoniumverbindungen haben bei der Anwendung verschiedene Nachteile, wie z. B. ihre eingeschränkte, pH-abhängige bakterizide Wirkung und ihre eingeschränkte antivirale Wirksamkeit. Invertseifen dringen gut in die obere Hornschicht und wirken dort gegen die residente Hautflora. Aus diesem Grunde werden sie in großem Umfang zur Händedesinfektion eingesetzt. Da sie jedoch keine Sporen abtöten, sind sie hierfür nur bedingt brauchbar. Ebenso werden sie durch Eiweiß, Eiter oder Serum inaktiviert.

Die Verwendung der bisher gebräuchlichen und beispielhaft genannten Einzelwirkstoffe zur Antiseptik und Desinfektion hat einerseits den Nachteil eines geringeren Wirkungsspektrums und andererseits den Nachteil der, aufgrund der in der Regel höheren Einsatzkonzentration, größeren Stoffbelastung der Körperoberfläche.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht nun darin, antimikrobielle Wirkstoffkombinationen auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunde zu schaffen, die eine erhöhte antimikrobielle Wirksamkeit und ein breiteres Wirkungsspektrum bei zugleich verbesserter Verträglichkeit mit Haut, Schleimhaut und Wunde aufweisen und die ein insgesamt günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis besitzen.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt mit einer antimikrobiellen Wirkstoffkombination auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die sauerstoffabspaltenden Verbindungen, die in einer Konzentration von 0,025 — 3% vorliegen, kombiniert sind mit

- chlorabspaltenden Verbindungen in einer Konzentration von 0,01 bis 3% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- quarternären Ammoniumverbindungen in einer Konzentration von 0,01 bis 1% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffen in einer Konzentration von 0,01 bis 1% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- Taurolidin oder Aluminiumchloridcarbamid in einer Konzentration von 0,01 bis 1%, oder mit
 - aliphatischen Carbonsäuren oder ihren Salzen in einer Konzentration von 0,01 bis 4% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische.

Zusätzlich wird der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination Harnstoff in einer Konzentration von 0,02 bis 1%, Allantoin von 0,01 bis 0,8% oder Panthenol von 0,05 bis 2,5% als Einzelstoffe oder Mehrstoffgemische zugesetzt.

Die chlorabspaltenden Verbindungen, die quarternären Ammoniumverbindungen, die kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffe, Taurolidin und/oder Aluminiumchloridcarbamid und die aliphatischen Carbonsäuren oder ihre Salze sind in der Wirkstoffkombination als Einzelkomponenten oder als Mehrkomponentengemische enthalten.

Die Vorteile dieser Zusammensetzungen liegen in den überraschenderweise auftretenden, bemerkenswerten synergistischen Effekten. Durch den Zusatz von Harnstoff, Allantoin und/oder Panthenol und Milchsäure wird gleichzeitig eine außerordentlich verbesserte Haut- und Schleimhautverträglichkeit erzielt. Die Anwenderkon-

zentrationen können niedrig gehalten werden, so daß eine Verringerung toxikologischer Nebenwirkungen eintritt.

Die Kombination mehrerer Wirkstoffe verbreitert das Wirkungsspektrum und gleicht damit Nachteile bezüglich der antimikrobiellen Wirkung von Einzelwirkstoffen aus.

Als sauerstoffabspaltende Verbindungen, für die sich im Prinzip alle ungiftigen und — insbesondere aus praktischen Gründen — unter bestimmten Bedingungen eine Mindestlagerstabilität aufweisende Verbindungen aus den Gruppen der anorganischen und organischen Peroxide, Hydroperoxide und Peroxyverbindungen eignen, werden bevorzugt Wasserstoffperoxid und Kaliumperoxodisulfat eingesetzt.

Aus der Gruppe der chlorabspaltenden Verbindungen werden insbesondere Natriumhypochlorit und Tosylchloramidnatrium, aus der Gruppe der quaternären Ammoniumverbindungen Benzalkoniumchlorid und Cetrimoniumchlorid, aus der Gruppe der aliphatischen Carbonsäuren und ihren Salzen Milchsäure, Aluminiumlaktat, Zitronensäure und Propionsäure, aus der Gruppe der kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffe Octenidin vorzugsweise eingesetzt.

Der Einsatz von Mehrstoffgemischen einzelner Verbindungsgruppen ist für bestimmte Einsatzbedingungen durchaus möglich und auch zweckmäßig. Beispielsweise ist das schnell wirkende Natriumhypochlorit relativ unbeständig insbesondere in Gegenwart von Licht und bei pH-Werten über 7, so daß der Zusatz von Tosylchloramidnatrium innerhalb des angegebenen Konzentrationsbereiches oder als teilweiser Ersatz des Natriumhypochlorits durchaus angezeigt sein kann.

Der Einsatz eines Mehrstoffgemisches vergrößert vorteilhafterweise zusätzlich das Wirkungsspektrum.

Alle anderen hier nicht ausdrücklich genannten Wirkstoffe der oben genannten Gruppen zeigen natürlich ebenfalls erfundungsgemäß die synergistischen Effekte bei der antimikrobiellen Wirksamkeit. Sofern sie toxikologisch unbedenklich und eine Mindestlagerstabilität aufweisen, sind sie vorteilhafterweise in Kombination mit den genannten sauerstoffabspaltenden Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion am und im menschlichen und tierischen Körper geeignet.

Die erfundungsgemäßen antimikrobiellen Wirkstoffkombinationen kommen in wässrigen Lösungen zum Einsatz, die gegebenenfalls Alkoholanteile enthalten. Der Alkoholzusatz erfolgt zur Verbesserung sowohl der Benetzung als auch der Löslichkeit der Wirkstoffe bei insbesondere längerkettenigen Verbindungen und/oder zur Verringerung der Viskosität der Wirkstoffkombination. Zugleich bewirkt der Alkoholzusatz eine erhöhte antimikrobielle Wirksamkeit. Insbesondere werden Ethanol, Isopropanol oder n-Propanol verwendet. Bei Anwendung der antimikrobiellen Wirkstoffkombination auf einer Schleimhaut, einer schleimhautähnlichen Oberfläche oder auf einer Wunde sollte die Konzentration nicht höher als 10 Vol.-% sein. Bei normaler Haut kann die Alkoholkonzentration bis zu 70 Vol.-% betragen.

Die Erfundung wird an Hand der nachfolgenden Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Die Kombination von Wasserstoffperoxid mit Natriumhypochlorit oder Tosylchloramidnatrium

Die synergistische Wirkungssteigerung der Kombination wurde im Blockierungs-Aktivierungs-Test nachgewiesen.

Das Testprinzip besteht darin, daß der eine Wirkstoff in Verdünnungsstufen im festen Medium enthalten ist und der Kombinationspartner in vier verschiedenen Konzentrationen in ausgestanzte Agarlöcher von 10 mm Durchmesser, die am Boden mit einem Agartropfen abgedichtet sind, einpippettiert wird (Weuffen, W.; Mentel, R. (1968): Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und keimwidriger Wirkung. 22. Mitt.: Orientierende Prüfung einiger Benzylisothiocyanate auf Kombinationseffekte mit anderen Substanzen mit Hilfe des Blockierungs-Aktivierungs-Tests. Pharmazie 23, S. 579 — 582). Als Testkeim wurde *Pseudomonas aeruginosa* eingesetzt.

Entstehen auf den Platten mit ungehemmtem Keimwachstum um die Stanzlöcher Hemmhöfe bzw. nehmen die Hemmhofdurchmesser im Vergleich zur Kontrollplatte ohne Wirkstoffzusatz im Agar zu, liegt eine Wirkungsverstärkung vor. Kommt es auf unbewachsenen Platten um die Stanzlöcher zur Keimbesiedlung, liegt eine antagonistische Interaktion vor. Es wurde jeweils ein Wiederholungsversuch durchgeführt.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist davon auszugehen, daß eine Zunahme des Hemmhofdurchmessers um 2 mm etwa einer Verdopplung der Wirksamkeit entspricht. Damit erreicht die Wirkungszunahme im günstigsten Fall das etwa 20fache der Wirksamkeit von Wasserstoffperoxid allein (Tabelle 1).

Tabelle 1

5	Wirkstoff im Agarstanzloch	Verdünnung (%)	Durchmesser der Hemmhöfe (mm) auf der Basis 2 (= 1 : 2 ⁿ g/ml)				10	11	12	K
			6	7	8	9				
10	Natriumhypochlorit	3,0			45	44	43	40	39	
		1,0			32	31	32	29	27	
		0,5			28	22	22	21	20	
		0,3			26	20	19	20	18	
15	Tosylchloramidnatrium	1,0	36	33	28	24	26	24	26	
		0,5	26	24	19	20	20	19	19	
		0,2	22	19	16	15	14	15	15	
		0,1	17	16	14	13	13	14	13	

Beispiel 2

20 Kombination von Wasserstoffperoxid mit Milchsäure, Aluminiumlactat, Taurolidin, Aluminiumchloridcarbamid, Octenidin, Cetrimid bzw. Propionsäure

Die Prüfung gemäß Beispiel 1 mit H₂O im Konzentrationsbereich 0,1 bis 3% ergab folgende Wirkungssteigerungen: Wasserstoffperoxid/Milchsäure bis 10fach, mit Taurolin 4 bis 10fach, mit Aluminiumchloridcarbamid 2 bis 8fach, mit Octenidin 4 bis 10fach und mit Propionsäure 2 bis 10fach.

Beispiel 3

30 Kombination von Kaliumperoxodisulfat mit Milchsäure, Zitronensäure, Tosylchloramidnatrium bzw. Chlorhexidin

Bei Prüfung gemäß Beispiel 1 war für die Kombination von Kaliumperoxodisulfat (1 und 2%) mit Milchsäure (abhängig vom Mischungsverhältnis) eine mehr als 100fache Wirkungsverstärkung, mit Zitronensäure bzw. 35 Tosylchloramidnatrium eine bis zu 14 bis 40fache Wirkungsverstärkung nachweisbar. In Kombination mit Chlorhexidin erreichte die Wirkungsverstärkung etwa den Faktor 1000.

Beispiel 4

40 Verbesserung der Verträglichkeit von Wasserstoffperoxid durch Kombination mit Milchsäure

Überraschend war die Verbesserung der Verträglichkeit (nachgewiesen an der Chorioallantoismembran) von Wasserstoffperoxid durch Kombination mit Milchsäure. Die Versuchsanordnung war wie folgt: Hühnereier werden 10 Tage lang bebrütet, der Eipol wird abgesägt und die zu prüfenden Lösungen werden auf die freigelegte Chorioallantoismembran aufgetropft (0,1 ml). Die Reizwirkung wird nach folgendem Score beurteilt:

45 0 = keine Veränderungen
 1 = Hyperämie
 a = leicht
 b = mäßig
 50 c = schwer
 2 = Hämorragie:
 a = vereinzelt
 b = häufig
 c = massenhaft
 55 3 = Koagulation.

Je nach gewählter Wasserstoffperoxidkonzentration wurden Reizwirkungen bis 2a durch Zusatz von 0,01 bis 0,1% Milchsäure nahezu vollständig kompensiert.

60 Beispiel 5

Geprüft gemäß Beispiel 4 wurde für folgende Kombinationen eine deutliche Verminderung der Reizwirkung im Vergleich zum Einzelwirkstoff gefunden:

65 – Wasserstoffperoxid mit Harnstoff, Allantoin und Panthenol allein und als Dreistoffgemisch (geprüfter Konzentrationsbereich der Zusätze 0,1%),
 – Kaliumperoxodisulfat mit 0,1% Harnstoff.

Patentansprüche

1. Antimikrobielle Wirkstoffkombination auf der Basis sauerstoffabspaltender Verbindungen zur Antiseptik und Desinfektion von Haut, Schleimhaut und Wunde, dadurch gekennzeichnet, daß die sauerstoffabspaltenden Verbindungen in einer Konzentration von 0,025—3% kombiniert sind mit

- chlorabspaltenden Verbindungen in einer Konzentration von 0,01—3% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- quarternären Ammoniumverbindungen in einer Konzentration von 0,01—3% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffen in einer Konzentration von 0,01—1% als Einzelstoff oder Mehrstoffgemische
- Taurolidin und/oder Aluminiumchloridcarbamid in einer Konzentration von 0,01—1% oder mit aliphatischen Carbonsäuren oder ihren Salzen in einer Konzentration von 0,01—4% als Einzelstoff oder als Mehrstoffgemische und daß zusätzlich
- Harnstoff in einer Konzentration von 0,02—1%, Allantoin in einer Konzentration von 0,01—0,8%, Panthenol in einer Konzentration von 0,05—2,5%, Milchsäure in einer Konzentration von 0,01—0,1% als Einzelstoffe oder Mehrstoffgemische enthalten sind.

2. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die chlorabspaltenden Verbindungen, die quarternären Ammoniumverbindungen, die kationenaktiven, oberflächenaktiven Wirkstoffe, Taurolidin und/oder Aluminiumchloridcarbamid und die aliphatischen Carbonsäuren oder ihre Salze als Einzelkomponenten oder Mehrkomponentengemische enthalten sind.

3. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die sauerstoffabspaltenden Verbindungen anorganische oder organische Peroxide, Hydroperoxide, Peroxsäuren oder ihre Salze sind.

4. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die chlorabspaltenden Verbindungen Natriumhypochlorit oder Tosylchloramidnatrium sind.

5. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die quarternären Ammoniumverbindungen Benzalkoniumchlorid und Cetrimid sind.

6. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein kationenaktiver, oberflächenaktiver Wirkstoff Octenidin ist.

7. Antimikrobielle Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die aliphatischen Carbonsäuren oder ihre Salze Milchsäure, Aluminiumlaktat, Zitronensäure und/oder Propionsäure sind.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

German Patent No. 41 37 544 A1



Job No.: 2660-97644

Ref.: S-829-A PCT

Translated from German by the Ralph McElroy Translation Company
910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY
GERMAN PATENT OFFICE
PATENT NO. 41 37 544 A1
(Offenlegungsschrift)

Int. Cl.⁵: A 61 K 33/40
A 61 K 33/20
A 61 K 7/16

Filing No.: P 41 37 544.0

Filing Date: November 12, 1991

Publication Date: May 13, 1993

ANTIMICROBIAL ACTIVE INGREDIENT COMBINATION BASED ON OXYGEN
CLEAVING COMPOUNDS

Inventor: Dr. Axel Kramer
O-2200 Greifswald, DE

Applicant: Martin Hepper
6701 Niederkirchen, DE

Dr. Roland Kaiser
6751 Stelzenberg, DE

Dr. Axel Kramer
O-2200 Greifswald, DE

Agents: G. Harwardt
E. Neumann
Patent Attorneys
C. Jörg
Attorney
5200 Siegburg

[Abstract]

The invention relates to an antimicrobial active ingredient combination based on oxygen cleaving compounds for the antiseptic treatment and disinfection of the skin, mucosa and wounds in and on the animal and human body. The problem consists of providing an antimicrobial active

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ingredient combination based on oxygen cleaving compounds which present an increased antimicrobial efficacy and a broader spectrum of action while simultaneously improving the tolerance for the skin and mucosa, and which present has a more advantageous overall benefit/risk ratio.

The combination according to the invention, which is based on oxygen cleaving compounds, contains:

- chlorine cleaving compounds,
- quaternary ammonium compounds,
- cationic surfactant active ingredients,
- taurolidine, or aluminum chloride carbamide,
- aliphatic carboxylic acids or their salts, and
- urea, allantoin, panthenol or lactic acid

as separate substance or multisubstance mixtures.

With respect to its antibacterial efficacy, the combination presents a synergistic effect. It has a broad spectrum of action and it is tolerated very well.

Description

The invention relates to an antimicrobial active ingredient combination based on oxygen cleaving compounds for antiseptic treatment and disinfection of the skin, mucosa and wounds.

As before, there continues to be a need for new antimicrobial active ingredients or active ingredient combinations with a more advantageous benefit/risk ratio. As combination partners, one can consider using, primarily, active ingredients which have a proven antimicrobial efficacy, and which are not known to present a health hazard. This applies, for example, to hydrogen peroxide and other oxygen cleaving compounds. In disinfection, the use of hydrogen peroxide has not become widespread because its efficacy is too low when used alone. Kramer, A.; Hetmarch, R.; Weuffen, W.; Ludewig, R.; Wagner, R.; Julich, W. D.; Jahr, H.; Manigk, W.; Berfing, H.; Pohl, U.; Adrian, V.; Hübner, G.; Paetzelt, H.; (1987); Hydrogen Peroxide. In: Kramer, A. Weuffen, W. Krasilnikow, A. P., Gröschel, D.; Bulka, E.; Rhen; (editors): Antibacterial, Antifungal and Antiviral Antiseptics – Selected Active Ingredients (Antiseptic Manual, Vol. II/3, Population and Health, Berlin, pp. 447-481). In addition, if the active ingredient is greater than approximately 1.5% hydrogen peroxide, one can expect a white discoloration of the skin. Therefore, many experiments have been carried out to increase the efficacy of peroxides. Increased efficacy has been achieved with combinations of hydrogen peroxide in the concentration range of 0.5-5% with surfactants in the concentration range of 0.5-1%, which, due to their efficacy, are even used for rendering aseptic preparation. Moreover, it is also known that the efficacy of hydrogen peroxide is increased by alcohols, chlorhexidine,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

certain acids (formic acid, phosphoric acid, benzoic acid) as well as by physical factors (UV irradiation, ultrasound, relative humidity). Antisepsic Manual, Vol. II/3, Population and Health, Berlin, pp. 447-481). However, this increase in the efficacy is more additive than synergistic.

As additional oxygen cleaving compounds, mention is made of peroxide-forming agents such as potassium peroxomono- or disulfate, sodium perborate and carbamide perhydrate for disinfection or antisepsis. Percarboxylic acids, such peracetic acid and performic acid or percarboxylic acid forming agents, such as monoperoxyphthalate hexahydrate, are used only for disinfection.

Additional active ingredients with proven antimicrobial efficacy, for which no health impairing properties are known, are sodium hypochlorite and chloramines, quaternary ammonium compounds such as benzalkonium chloride and cetrimid, octenidine, taurolidine or aluminum chloride carbamide. The mentioned antimicrobial active ingredients, used alone, are employed at relative high concentrations, with respect to their efficacy.

Since the quaternary ammonium compounds, which are called invert soaps, present various drawbacks, such as, for example, their limited, pH-dependent bactericidal effect and their limited antiviral efficacy. Invert soaps penetrate well into the upper corneal skin layer, where they act against the resident flora of the skin. For that reason, they are used extensively in disinfection of the hands. However, their use is limited because they do not kill any spores. Moreover, they are inactivated by albumin, pus or serum.

The use of individual active ingredients which are conventional to date and have been mentioned as example, for antisepsis and disinfection, on the one hand, presents the drawback of a lower spectrum of activity and, on the other hand, the drawback of a greater substance load on the body surface as a result of the generally higher usage concentrations.

The problem of the present invention now consists in providing antimicrobial active ingredient combinations based on oxygen cleaving compounds for antiseptic treatment and disinfection of the skin, mucosa and wounds, which have an increased antimicrobial efficacy and a broader spectrum of activity, while at the same time presenting an improved tolerance with the skin, mucosas and wounds, and which present an overall more advantageous benefit/risk ratio.

The problem is solved by means of an antimicrobial active ingredient combination based on oxygen cleaving compounds, which is characterized in that the oxygen cleaving compounds, which are at a concentration of 0.025-3%, are combined with

- chlorine cleaving compounds at a concentration of 0.01-3%, as separate substance or multisubstance mixture

- quaternary ammonium compounds at a concentration of 0.01-1%, as separate substance or multisubstance mixture

- taurolidine or aluminum chloride carbamide at a concentration of 0.01-1%, or with

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- aliphatic carboxylic acid or their salts in a concentration of 0.01-4%, as substance or multisubstance mixture.

In addition, urea at a concentration of 0.02-1%, allantoin at a concentration of 0.01-0.8%, or panthenol at a concentration of 0.05 to 2.5%, are added to the active ingredient combination according to the invention, as separate substances or multisubstance mixtures.

The chlorine cleaving compounds, the quaternary ammonium compounds, the cationic surfactant active ingredients, taurolidine and/or aluminum chloride carbamide and the aliphatic carboxylic acids or their salts are contained in the active ingredient combination as separate components or as multicomponent mixtures.

The advantages of these compositions consist of the surprising, remarkable, synergistic effects. By the addition of urea, allantoin and/or panthenol and lactic acid, an extraordinarily improved skin and mucosa tolerance are simultaneously achieved. The usage concentrations can be kept low, thus decreasing toxicological side effects.

The combination of several active ingredients broadens the spectrum of action and it thus compensates for drawbacks concerning the antimicrobial effect of individual active ingredients.

As oxygen cleaving compounds, it is suitable to use, in principle, any compounds which are nontoxic, which – in particular for practical reasons – present a minimum shelf life under certain conditions, and which belong to the groups of the inorganic or organic peroxides, hydroperoxides and peroxy compounds.

From the group of chlorine cleaving compounds, it is particularly preferred to use sodium hypochlorite and tosylchloramide sodium; from the group of quaternary ammonium compounds, it is particularly preferred to use benzalkonium chloride and cetrimide; from the group of the aliphatic carboxylic acids and their salts, it is particularly preferred to use lactic acid, aluminum lactate, citric acid and propionic acid, and from the group of cationic, surfactant active ingredients, it is particularly preferred to use octenidine.

The use of multisubstance mixtures of individual compound groups is certainly possible and also advantageous for certain conditions of use. For example, the relatively rapidly acting sodium hypochlorite is relatively unstable, in particular in the presence of light and at pH values above 7, so that the addition of tosylchloramide sodium, within the indicated concentration range, or as a partial substitute for sodium hypochlorite, can certainly be indicated.

In addition, the use of a multisubstance mixture advantageously broadens the spectrum of action.

All other active ingredients which are not explicitly mentioned here, but belong to the above-mentioned groups naturally also present the synergistic effects with antimicrobial efficacy according to the invention. Provided they are toxicologically safe and and [sic] present a minimum shelf life, they are advantageously suited for use in combination with the mentioned

THIS PAGE BLANK (USPTO)

oxygen cleaving compounds for antiseptic treatment and disinfection on and in the human and animal body.

The antimicrobial active ingredient combinations according to the invention are used in aqueous solutions, which optionally contain alcohol portions. The alcohol addition is carried out to improve both the crosslinking and also the solubility of the active ingredients if the compounds have particularly long chains, and/or to decrease the viscosity of the active ingredient combination. At the same time, the alcohol addition effects an increase in the antimicrobial efficacy. In particular, one uses ethanol, isopropanol or n-propanol. When the antimicrobial active ingredient combination is used on a mucosa, on a mucosa like surface, or on a wound, the concentration should not be higher than 10 vol%. For normal skin, the alcohol concentration can be up to 70 vol%.

The invention is explained further with reference to the following embodiment examples.

Example 1

The combination of hydrogen peroxide with sodium hypochlorite or tosylchloroamide sodium.

The synergistic increase in the efficacy of the combination was demonstrated in the blocking-activation test.

The principle of the test consists in that the solid medium contains one active ingredient, in dilution steps; the combination partner is pipetted in four different concentrations into punched agar wells having a diameter of 10 mm, which are sealed off at the bottom with an agar drop (Weuffen, W.; Mentel, R. (1968)): connections between chemical constitution and microbial resistance effect. 22nd Communications: Preliminary test of several benzylisothiocyanates for effects due to combination with other substances using the blocking-activation test. *Pharmazie* 23, pp. 579-582). As the test microbe, *Pseudomonas aeruginosa* was used.

If inhibition zones occur around the punched wells on the plates with uninhibited microbial growth, or if the diameter of the inhibition zone increases compared to the control without active ingredient addition in the agar, there is an increase in the efficacy. If microbial colonization occurs around the punched wells on plates which have no growth on them, an antagonistic interaction is present. In each case, a repeated test was carried out.

In the evaluation of the results, the assumption is made that an increase in the diameter of the inhibition zone by 2 mm corresponds approximately to a doubling of the efficacy. Thus, the increase in the efficacy, in the most favorable case, is approximately 20 times that of the hydrogen peroxide alone (Table 1).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 1

① Wirkstoff im Agarstanzloch	② Verdünnung (%)	③ Durchmesser der Hemmhöfe (mm) auf der Basis 2 (= 1 : 2 ⁿ g/ml)	Verdünnungsstufe(n) von H ₂ O ₂					
			6	7	8	9	10	11
④ Natriumhypochlorit	3.0		45	44	43	40	39	
	1.0		32	31	32	29	27	
	0.5		28	22	22	21	20	
	0.3		26	20	19	20	18	
⑤ Tosylchloramidnatrium	1.0	36	33	28	24	26	24	26
	0.5	26	24	19	20	20	19	19
	0.2	22	19	16	15	14	15	15
	0.1	17	16	14	13	13	14	13

Key:

- 1 Active ingredient in the punched agar well
- 2 Dilution (%)
- 3 Diameter of the inhibition zones (mm) dilution step(s) of H₂O₂ (4%), base 2 (=1:2ⁿ g/mL)
- 4 Sodium hypochlorite
- 5 Tosylchloramide sodium

Example 2

Combination of hydrogen peroxide with lactic acid, aluminum lactate, taurolidine, aluminum chloride carbamide, octenidine, cetrimide, or propionic acid.

The tests according to Example 1 with H₂O₂ [sic; H₂O₂] in the concentration range 0.1-3% produce the following increase in efficacy: hydrogen peroxide/lactic acid up to 10-fold, with tauroline [sic] 4-10-fold, with aluminum chloride carbamide 2-8-fold, with octenidine 4-10-fold, and with propionic acid 2-10-fold.

Example 3

Combination of potassium peroxodisulfate with lactic acid, acetic acid, tosylchloroamide sodium or chlorhexidine.

In a test according to Example 1, for the combination of potassium peroxodisulfate (1 and 2%) with lactic acid (depending on the mixing ratio) the observed increase in the efficacy was 100-fold, with citric acid or tosylchloroamide sodium the detectable increase in the efficacy was up to 14-40-fold. In combination with chlorhexidine, the efficacy increased by a factor of approximately 1000.

Example 4

Improvement of the tolerance of hydrogen peroxide by combination with lactic acid.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The improvement of the tolerance (detected on the chorioallantoic membrane) of hydrogen peroxide by the combination with lactic acid was surprising. The experimental setup was as follows: chicken eggs were incubated for 10 days, the lower pole was sawed off, and the solutions to be tested were applied dropwise onto the uncovered chorioallantoic membrane (0.1 mL). The irritation effect was evaluated using the following scores:

0 = no changes

1 = hyperemia

a = mild

b = moderate

c = severe

2 = hemorrhage:

a = occasional

b = frequent

c = massive

3 = coagulation

Depending on the hydrogen peroxide concentration, irritation effects of up to 2a were almost completely compensated by the addition of 0.01-0.1% lactic acid.

Example 5

In a test according to Example 4, the following combinations were tested, revealing a clear decrease of the irritation effect in comparison to the separate active ingredient:

- hydrogen peroxide with urea, allantoin and panthenol alone, and in a three-substance mixture (tested concentration range of the additives 0.1%),
 - potassium peroxodisulfate with 0.1% urea.

Claims

1. Antimicrobial active ingredient combination based on oxygen cleaving compounds for the antiseptic treatment and disinfection of the skin, mucosa and wounds, characterized in that the oxygen cleaving compounds, which are at a concentration of 0.025-3%, are combined with
 - chlorine cleaving compounds at a concentration of 0.01-3%, as separate substance or multisubstance mixture
 - quaternary ammonium compounds at a concentration of 0.01-3%, as separate substance or multisubstance mixture
 - cationic surfactant active ingredients at a concentration of 0.01-1% as separate substance or multisubstance mixture
 - taurolidine or aluminum chloride carbamide at a concentration of 0.01-1%, or with

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- aliphatic carboxylic acid or their salts in a concentration of 0.01-4%, as substance or multisubstance mixture, and in addition

urea at a concentration of 0.02-1%, allantoin at a concentration of 0.01-0.8%, panthenol at a concentration of 0.05-2.5%, lactic acid at a concentration of 0.01-0.1% as separate substances or multisubstance mixture.

2. Antimicrobial active ingredient combination according to Claim 1, characterized in that they contain the chlorine cleaving compounds, the quaternary ammonium compounds, the cationic surfactant active ingredients, taurolidine and/or aluminum chloride carbamide; and the aliphatic carboxylic acids or their salts, as individual components or in multicomponent mixtures.

3. Antimicrobial active ingredient combination according to Claims 1 and 2, characterized in that the oxygen cleaving compounds are inorganic or organic peroxides, hydroperoxides, peroxy acids or their salts.

4. Antimicrobial active ingredient combination according to one of Claims 1-3, characterized in that the chlorine cleaving compounds are sodium hypochlorite or tosylchloroamide sodium.

5. Antimicrobial active ingredient combination according to one of Claims 1-3, characterized in that the quaternary ammonium compounds are benzalkonium chloride and cetrimide.

6. Antimicrobial active ingredient combination according to one of Claims 1-3, characterized in that octenidine is a cationic, surfactant active ingredient.

7. Antimicrobial active ingredient combination according to one of Claims 1-3, characterized in that the aliphatic carboxylic acids or their salts are lactic acid, aluminum lactate, citric acid and/or propionic acid.

THIS PAGE BLANK (USPTO)